

湖北省慢性髓系白血病患者口服TKI药物合并症调查结果和分析

吴要功¹ 王亚萍^{2△} 陈丽凤¹ 陈怡琳¹ 殷华¹ 熊颖媛¹ 黎纬明¹ 赵哲³

【摘要】 目的:评估湖北省慢性髓系白血病(CML)患者口服酪氨酸激酶抑制剂(TKI)后出现合并症的状况。方法:2015-11—2016-04在湖北省范围内,向正在接受TKI治疗的CML患者无记名发放调查问卷。结果:共发放问卷150份,收回123份,其中男性患者78例(63%),中位年龄45(11~72)岁,77例(63%)在诊断1年内开始TKI治疗,TKI中位治疗时间为42.5个月(<1年~12年);20%(25/123)患者口服TKI后出现合并症,92%(23/25)患者口服伊马替尼,口服TKI出现合并症的中位时间为36个月;1年内出现合并症患者10例,1~3年出现合并症者2例,3~5年出现合并症者5例,5年及以上出现合并症者8例。其中5例(4%)合并肿瘤,13例(11%)合并消化系统疾病,1例合并高血压,2例皮炎,1例腰椎间盘突出症,1例前列腺炎,1例咽喉肿块,1例痛性眼肌麻痹,相关科室就诊治疗后可坚持口服TKI药物。结论:部分CML患者口服TKI期间,可出现不同程度的合并症,在处理合并症的同时,为了不影响CML的治疗,需要多学科综合管理。

【关键词】 慢性髓系白血病;合并症;多学科综合管理

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.11.011

[中图分类号] R733.72 [文献标志码] A

Investigation and analysis of the complications of tyrosine kinase inhibitor in patients with chronic myeloid leukemia in Hubei Province

WU Yaogong¹ WANG Yaping² CHEN Lifeng¹ CHEN Yilin¹
YIN Hua¹ XIONG Yingyuan¹ LI Weiming¹ ZHAO Zhe³

(¹Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China; ²Fifth Hospital in Wuhan; ³Department of Hematology, Minda Hospital Affiliated to Hubei Institute for Nationalities)

Corresponding author: ZHAO Zhe, E-mail: 445190618@qq.com

Abstract Objective: To assess the complications status of tyrosine kinase inhibitor (TKI) in patients with chronic myeloid leukemia (CML) in Hubei Province. **Method:** From November 2015 to April 2016, anonymous questionnaires were distributed to CML patients who were receiving TKI treatment in Hubei Province. **Result:** A total of 150 questionnaires were put out and 123 were taken back. Seventy-eight (63%) cases out of 123 patients were male. The median age was 45 years (range, 11 to 72 years). Seventy-seven (63%) of them started TKI treatment within one year after diagnosis. The median TKI treatment duration was 42.5 months (range, <1 to 12 years). Twenty-five patients (20%) had complications after TKI; 92% (23/25) patients were treated with imatinib. The median time of complications occurring after TKI was 36 months. Ten patients developed complications within 1 year, 2 patients within 1 to 3 years, 5 patients within 3 to 5 years, and 8 patients developed complications 5 years later. Five of them (4%) had tumors, 13 cases (11%) had digestive system diseases, 1 case with hypertension, 2 cases with rash, 1 case with lumbar intervertebral discherniation, 1 case with prostatitis, 1 case with throat lumps and 1 case with painful ophthalmoplegia. The patients could continue TKI after treatment in relevant departments. **Conclusion:** Some patients with CML have different severity comorbidity after TKI. In order to not affect the treatment of CML, multidisciplinary comprehensive management is required when dealing with comorbidities.

Key words chronic myeloid leukemia; complication; multidisciplinary management

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所(武汉,430022)

²武汉市第五医院

³湖北民族学院附属民大医院

△共同第一作者

通信作者:赵哲, E-mail: 445190618@qq.com

慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)是一类发生在造血干细胞的以髓系细胞慢性增殖为主要特征的恶性克隆性疾病,约占所有白血病的 15%^[1],全球年发病率为(1.6~2.0)/10 万^[2],国内的流行病学调查数据显示 CML 的年发病率为 0.4/10 万^[3]。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)的应用是 CML 治疗划时代的里程碑,自一代药物伊马替尼(Imatinib)开始应用以来,众多的临床试验已证实其确切的疗效。目前,TKI 已成为各期 CML 患者的一线治疗药物,并被推荐于长期甚至终生用药^[4]。因此,患者在长期存活过程中可能出现合并症,特别是继发肿瘤,应该引起重视和加强管理。本文就湖北省内 CML 患者口服 TKI 药物期间出现合并症情况进行了调查,并对调查结果进行分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

2015-11—2016-04 在湖北省范围内,在门诊向不同疾病阶段正在接受 TKI 治疗的 CML 患者,无记名随机发放纸质版调查问卷,问卷结合国内外 TKI 治疗常见合并症进行合理设计,发放的同时向患者详细讲述问卷填写注意事项。共发放问卷 150 份,部分患者由于关键内容填写不完整(如 TKI 治疗情况未填写)或者不够详细等问题被排除,通过筛选共 123 份调查问卷符合研究需要,即符合研究要求的患者共 123 例。对于有阅读或记忆方面困难的患者,可由家属协助填写;如果问卷中设置的问题不能全面反映患者情况,可另外根据自身情况进行描述。

1.2 调查内容

调查问卷包括以下内容:患者人口学基本特征(年龄、性别、受教育程度),CML 患者的疾病特征(确诊 CML 的时间、诊断时疾病分期、开始 TKI 治疗的时间及 TKI 治疗距诊断的时间、TKI 治疗前的用药史),目前使用的 TKI 种类,TKI 所致合并症的类型(包括 TKI 使用后合并二次肿瘤的情况)以及对患者生活质量的影响、TKI 不同服药时长出现合并症情况、不同类型 TKI 服用后出现合并症情况等。

2 结果

2.1 患者基本特征

123 例 CML 患者中,男 78 例(63%),女 45 例(37%);中位年龄 45(11~72)岁;初中及以下学历 57 例(46.3%),高中及以上学历 66 例(53.7%),其中高中 32 例,专科 16 例,本科及以上 18 例;确诊时长 4.5(1~18)年;确诊时慢性期 115 例(93.5%),加速期和急变期共 8 例(6.5%),其中加速期 3 例,急变期 5 例;TKI 开始治疗前共 87 例口服羟基脲治疗,其中治疗时间>1 个月者 48 例

(55.2%),干扰素使用者共 41 例,其中 19 例(46.3%)使用时间>6 个月;TKI 治疗至诊断的中位时间为 3 个月(<1~10 年),TKI 中位治疗时间 42.5 个月(<1~12 年),TKI 口服后出现合并症的中位时间 36(1~125)个月。

2.2 患者 TKI 治疗后合并症调查结果

123 例患者中口服 TKI 期间出现合并症共 25 例(20%),其中 13 例合并消化性系统疾病,主要表现为消化道溃疡(2 例),胃炎(4 例),息肉(2 例),结石(2 例),胆囊炎(2 例),肝炎(1 例);5 例合并肿瘤,包括 1 例子官肌瘤,1 例乳腺癌,1 例宫颈癌,1 例卵巢囊肿和 1 例胰腺神经内分泌癌,这些患者通过手术或化疗后好转;7 例合并其他疾病,包括 1 例高血压,2 例皮炎,1 例腰椎间盘突出症,1 例前列腺炎,1 例咽喉肿块,1 例眼肌痛性麻痹,相关科室就诊治疗后可坚持口服 TKI 药物。

此 25 例患者中,23 例(92%)口服伊马替尼,患者出现合并症为消化系统疾病 13 例,高血压 1 例,二次肿瘤 4 例,皮炎 1 例,腰椎间盘突出症 1 例,前列腺炎 1 例,咽喉肿块 1 例,眼肌痛性麻痹 1 例,其中 4 例患者选择一代 TKI 国产仿制药,合并症为 2 例消化系统疾病,1 例高血压,1 例子官肌瘤;2 例(8%)口服二代 TKI 尼罗替尼,合并症为 1 例皮炎,1 例胰腺神经内分泌癌。1 年内出现合并症者 10 例,1~3 年出现合并症者 2 例,3~5 年出现合并症者 5 例,5 年及以上出现合并症者 8 例。

3 讨论

TKI 的应用对 CML 治疗产生了巨大的影响。伊马替尼治疗可使患者获得极佳的长期生存,有报道显示伊马替尼治疗 CML,10 年相对生存率为 92%^[5]。然而,抗肿瘤治疗在取得不俗疗效的同时,是否会增加合并症和继发肿瘤的风险有待探讨。与所有肿瘤一样,CML 的最终治疗目标是延长生存期和提高生活质量。在 TKI 治疗 CML 过程中,重视合并症的治疗对提高患者的生活质量尤为关键。本研究结合患者口服 TKI 过程中常见问题,针对性的设计问卷调查内容,反映我省 CML 患者接受 TKI 治疗后出现合并症的现状。

任薇如等^[6]报道了 52 例慢性期 CML 患者,其中 25 例(48%)存在合并症,中位年龄 65.3(60~78)岁,前 3 位分别为高血压 14 例(26.9%),2 型糖尿病 8 例(15.4%),胆囊结石 6 例(11.5%)。Gora-Tybor 等^[7]报道了几乎 50% CML 患者在口服二代 TKI 后出现合并症,大部分合并症发生较晚,多为口服 TKI 超过 1 年后出现,主要表现为严重的心血管事件和胸腔积液。本研究中,TKI 药物服用期间出现合并症的患者占 20%(25/123);其中 52%(13/25)患者表现为消化系统疾病合并症,20%(5/25)患者表现为二次肿瘤。与国内外研究

相比,本研究仅 20% 患者出现合并症,且以消化系统疾病为主,可能与研究对象中患者中位年龄(45 岁)偏小,较一般老年人年轻,合并症患病率低、程度轻有关。另外,Saussele 等^[8] 研究结果表明,伴随疾病与 CML 患者的总生存相关,但与治疗反应及疾病进展无相关性。而本研究中多数患者通过多学科治疗均能够继续口服 TKI 药物,维持疗效。目前国内外此类研究较少,迫切需要大规模、多中心临床试验,以提高对存在合并症的 CML 患者(尤其是老年患者)TKI 治疗的认识。

Miranda 等^[9] 进行了一项临床研究,分析 CML 患者的继发肿瘤数据。该研究纳入了 1 525 例慢性期 CML 患者,接受 TKI(n=61)和干扰素- α (n=3)治疗后,64 例继发肿瘤,二次肿瘤发生率为 4% (64/1 525),最常见的恶性肿瘤依次为前列腺癌(13%)、结直肠癌(9%)和肺癌(9%)、非霍奇金淋巴瘤(10%)、黑色素瘤(7%)等。尽管目前有病例对照研究显示 TKI 不增加肿瘤发生风险^[10-11],但在基于人群的研究中 TKI 可增加继发肿瘤发生的风险^[12-13]。因此,TKI 治疗 CML 导致继发肿瘤的风险仍应引起重视,对 CML 患者继发肿瘤进行长期随访十分必要。本研究中,继发肿瘤患者仅 5 例,发生率为 4%(5/123),与国外报道结果类似,且主要表现为妇科肿瘤。

与价格高昂的原研药相比,TKI 仿制品赢得了不少低收入患者以及无法长期承受 TKI 药费患者的青睐。未来一段时间,随着国产仿制生产企业的崛起,由于其良好的疗效及安全性,TKI 国产仿制药物仍然是 CML 患者主要选择对象^[14]。本研究出现合并症的 25 例患者中,92%(23/25)选择口服一线 TKI 治疗;其中 17%(4/23)为仿制药,4 例患者均为 2012 年以前开始服用国产仿制药品。据江倩等(2016)报道,服用仿制药者的患者比例在 2012 年国产 TKI 仿制品上市后增加趋势。因此,服用国产 TKI 仿制药出现的伴随疾病也将会增加。未来,应加强 TKI 国产仿制药服药期间合并症的监测和治疗。另外,受样本容量的影响,仅有 2 例患者口服二线 TKI 后出现合并症,均为仿制药物,1 例为皮炎,1 例为胰腺神经内分泌瘤;需要扩大样本量,进一步研究 TKI 药物种类、国产仿制和原研药对于合并症的影响。

总之,TKI 的出现彻底改变了 CML 的治疗过程和理念。大部分患者治疗结果满意,但同时也出现不同程度的合并症。在兼顾疗效的同时,临床医师也需要关注合并症治疗,加强多学科综合管理,争取获得长期无疾病进展生存并改善患者生活质量。

参考文献

- [1] O'Brien S, Berman E, Borghaei H, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2009, 7: 984-1023.
- [2] 王杨,王京华.酪氨酸激酶抑制剂治疗慢性髓系白血病的现状及进展[J].临床血液学杂志,2013,26(3): 214-216.
- [3] Jiang Q, Liu ZC, Zhang SX, et al. Young age and high cost are associated with future preference for stopping tyrosine kinase inhibitor therapy in Chinese with chronic myeloid leukemia [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142: 1539-1547.
- [4] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia; 2013[J]. Blood, 2013, 122: 872-884.
- [5] Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia; 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants [J]. Leukemia, 2017, 31: 2398-2406.
- [6] 任薇如,吕素娟,任娜娜.酪氨酸激酶抑制剂治疗慢性老年慢性粒细胞白血病的疗效及安全性分析[J].国际输血及血液学杂志,2016,39(6): 471-475.
- [7] Gora-Tybor J, Medras E, Calbecka M, et al. Real-life comparison of severe vascular events and other non-hematological complications in patients with chronic myeloid leukemia undergoing second-line nilotinib or dasatinib treatment [J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56: 2309-2314.
- [8] Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV [J]. Blood, 2015, 126: 42-49.
- [9] Miranda MB, Lauseker M, Kraus MP, et al. Secondary malignancies in chronic myeloid leukemia patients after imatinib-based treatment; long-term observation in CML Study IV [J]. Leukemia, 2016, 30: 1255-1262.
- [10] Verma D, Kantarjian H, Strom SS, et al. Malignancies occurring during therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for chronic myeloid leukemia (CML) and other hematologic malignancies [J]. Blood, 2011, 118: 4353-4258.
- [11] Helbig G, Bober G, Seweryn M, et al. Occurrence of secondary malignancies in chronic myeloid leukemia during therapy with imatinib mesylate-single institution experience [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2015, 7: e2015003.
- [12] Shah BK, Ghimire KB. Second primary malignancies in chronic myeloid leukemia [J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2014, 30: 236-240.
- [13] Gunnarsson N, Stenke L, Hoglund M, et al. Second malignancies following treatment of chronic myeloid leukaemia in the tyrosine kinase inhibitor era [J]. Br J Haematol, 2015, 169: 683-688.
- [14] 吕敬龙,陈永平,肖青,等.格尼可一线治疗 47 例慢性髓系白血病患者的疗效与安全性观察 [J].临床血液学杂志,2016,29(3): 222-225.